

博士学位論文

栄養アセスメントおよび栄養指導に
有用な装置の開発と臨床応用についての研究

2019 年 12 月

目次

第1章	序論	1
1.	はじめに	1
2.	本論文で使用する用語の定義	1
1)	生体インピーダンス(Bioelectrical Impedance Analysis: BIA)法	1
2)	骨格筋量指標(Skeletal muscle mass index: SMI)	2
3)	経皮的電気刺激(Transcutaneous electrical nerve stimulation: TENS)	2
3.	論文の構成	3
1)	本論文の目的	3
2)	本論文の構成	3
第2章	上下肢骨格筋量を簡便かつ高精度に推定できる小型装置の開発	5
1.	緒言	5
2.	方法	5
3.	結果	7
4.	考察	9
第3章	骨格筋を含めた体組成と動脈硬化リスクとの関連	10
1.	内臓脂肪蓄積、全身の骨格筋量、および動脈硬化リスクの関連の検討	10
1.1	緒言	10
1.2	方法	10
1.3	結果	13
2.	上下肢別に求めた骨格筋量と動脈硬化リスクの関連の検討	16
2.1	緒言	16
2.2	方法	16
2.3	結果	17
3.	考察	20
第4章	運動療法のコンプライアンスを向上させる装置の開発	23
1.	緒言	23
2.	方法	24
3.	結果	27

目次

4. 考察.....	28
結論.....	31
利益相反.....	31
謝辞.....	32
文献.....	33

第1章 序論

1. はじめに

動脈硬化リスク疾患やメタボリックシンドローム (Metabolic Syndrome: MS)、およびサルコペニアを予防・改善するためには、正しい栄養アセスメントが重要である。そのためには食事や運動を含めた正確な生活習慣の調査に加えて、体組成を簡便に評価することも有用であると考えられる。

これまで肥満や内臓脂肪の蓄積により動脈硬化リスク疾患や MS が引き起こされることが明らかとなっており、ボディマスインデックス (Body Mass Index: BMI)、および体組成として体脂肪量や内臓脂肪面積を中心に評価されてきた [1]。しかし、体組成には体脂肪や内臓脂肪の他に骨格筋が多くを占めている。近年、骨格筋量の減少がサルコペニアに関連するだけでなく、動脈硬化リスクを上昇させる可能性が指摘されている [2, 3]。そのため、体脂肪や内臓脂肪だけでなく骨格筋量を評価することは動脈硬化リスクをより適切に評価できる可能性がある。しかし、骨格筋量を評価するためには磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging: MRI)、コンピューター断層撮影法 (Computed Tomography: CT)、および二重エネルギーX線吸収測定法 (Dual energy X-ray Absorptiometry: DXA) などの大掛かりな装置が必要であり [4]、栄養アセスメントを実施する現場で、簡便に骨格筋量を評価することは難しい。また、骨格筋量の減少を予防するための運動療法においても、高齢化社会では変形性膝関節症などを要因とする膝痛のため運動の実践が困難な場合がある [5]。

そこで、まず本論文では動脈硬化リスク因子と関連する体組成因子として骨格筋に注目し、生体インピーダンス法を用いた骨格筋量を上下肢別に評価できる装置を開発した。次に、骨格筋量と内臓脂肪蓄積および動脈硬化リスク疾患との関連を検討し、栄養アセスメントのための骨格筋量を評価できる方法を開発した。さらに、本論文では薬物を使用せず歩行中の膝痛を緩和する方法として、経皮的電気刺激療法を用いた装置を開発し、運動療法のコンプライアンスを向上させるツールとしての有効性を証明した。

2. 本論文で使用する用語の定義

1) 生体インピーダンス (Bioelectrical Impedance Analysis: BIA) 法

生体に一定の微弱な交流電流を流し、その時に生体に発生する電圧を測定し、電流と電圧の

比であるインピーダンスを求め、体組成に関する情報を推定する方法である。身体を構成する組織は、大きく分けて電気抵抗の大きい脂肪組織と、電気抵抗の小さい骨格筋等を含むその他の除脂肪組織に分類できる。つまり、脂肪量が多いとインピーダンスが大きくなり、逆に脂肪量が少ないとインピーダンスが小さくなる特性を使用している。一般に市販されている体組成計や体脂肪計は、BIA 法を用いて体脂肪量などを推定している [6-8]。

一般的に、物体のインピーダンスの測定方法は、テスターなどを用いて 2 個の端子を被測定物の両端に接続して測定する 2 端子法を用いるが、2 端子法では端子と被測定物間の接触抵抗の影響を受ける。実際に人体を測定する際には、皮膚の乾燥などにより、電極と人体の間の接触抵抗が測定精度に影響する。本論文では、接触抵抗の影響を小さくするため、電流を供給する電極と電圧を測定する電極を別々に構成する 4 端子法を用いた。

2) 骨格筋量指標 (Skeletal muscle mass index: SMI)

サルコペニアの診断項目である骨格筋量の低下を評価する指標である。骨格筋量は四肢の骨格筋量を合計し、これを身長²で除した値 (kg/m^2) を SMI と定義されている [9]。40 歳までの若年成人男女の平均 SMI 値マイナス 2 標準偏差値 をカットオフにする場合が多い。骨格筋量の測定には種々の測定法がある。MRI と CT がゴールドスタンダードの測定法であるが、一般的には DXA や BIA 法を用いる [4]。

本論文では四肢の SMI のリファレンス値を求めるために、DXA を用いて上下肢の除脂肪軟部組織重量 (Lean Soft Tissue Mass: LSTM) を計測した。LSTM は各部位の総重量から脂肪と骨を除いた重量であり、皮膚などの重量を含むので、厳密には骨格筋量と等価ではないが、サルコペニア診療ガイドライン 2017 年版 [10] をはじめ各国のサルコペニア診断基準 [4, 11] では、LSTM を骨格筋量としているので、本論文でも LSTM を骨格筋量とした。上肢と下肢は体幹部と異なり臓器などの影響が小さいので、LSTM を骨格筋量としても問題ないと考えられる。

3) 経皮的電気刺激 (Transcutaneous electrical nerve stimulation: TENS)

皮膚表面に電極を貼付し、低周波電流を通電する電気療法である。主に痛みを感じる部位の近傍に電極を貼付することで、その下の主に知覚神経に対して加える電気刺激である。TENS は非侵襲性の簡便な治療法である。市販の低周波治療器は TENS に含まれる。

一般的に、TENS の疼痛軽減機序にはゲートコントロール理論と内因性疼痛抑制機構 (内因性

オピオイド放出)が関与しており、前者は主に即効性のある疼痛軽減効果、後者は主に TENS 治療終了後の持続性のある疼痛軽減効果と関連が深いと考えられている [12, 13]。ゲートコントロール理論とは、痛みが伝達する途中にゲートがあり、痛みの伝達をコントロールしているという疼痛理論である。痛みを感じている神経に対して、別の刺激が加わることで痛みのゲートを閉じさせる効果があり、それによって痛みを緩和すると考えられている。内因性疼痛抑制機構は、電気刺激を印加することで内因性オピオイドが放出され疼痛が緩和することである。内因性オピオイドは、印加する電気刺激の周波数によって異なることが明らかとなっている [14-17]。

3. 論文の構成

1) 本論文の目的

本論文では、まず動脈硬化リスク因子と関連する体組成因子として骨格筋に注目し、BIA 法を用いた骨格筋量を上下肢別に評価できる装置を開発した。次に、詳細な栄養アセスメントのために必要となる骨格筋量と内臓脂肪蓄積および動脈硬化リスク疾患との関連を検討し、従来の内臓脂肪蓄積に骨格筋量を加えて評価する意義について検討した。さらに、本論文では薬物を使用せず歩行中の膝痛を緩和する方法として、TENS を用いた装置を開発し、運動療法のコンプライアンスを向上させるツールとしての有効性を証明した。

以上の研究を通じ、骨格筋量の評価を含めたより詳細な栄養アセスメントと、運動療法実践のコンプライアンスの向上による動脈硬化リスク疾患の発症や進展の予防の一助となることを明らかにすることを目的とした。

2) 本論文の構成

本論文の全体構成を Fig1-1 に示す。まず、①骨格筋量を上下肢別に評価できる装置を開発する。次に、栄養アセスメントのための骨格筋量を評価できる方法として、②内臓脂肪蓄積、全身の骨格筋量、および動脈硬化リスクの関連の検討結果から全身の骨格筋量を評価できる方法の開発し、さらに、③内臓脂肪蓄積、上下肢別の骨格筋量指標、および動脈硬化リスクの関連の検討結果から、上下肢別の骨格筋量を評価できる方法を開発する。最後に、④歩行中の膝痛を軽減し運動療法の実践のコンプライアンスを向上させる TENS を用いた装置を開発する。

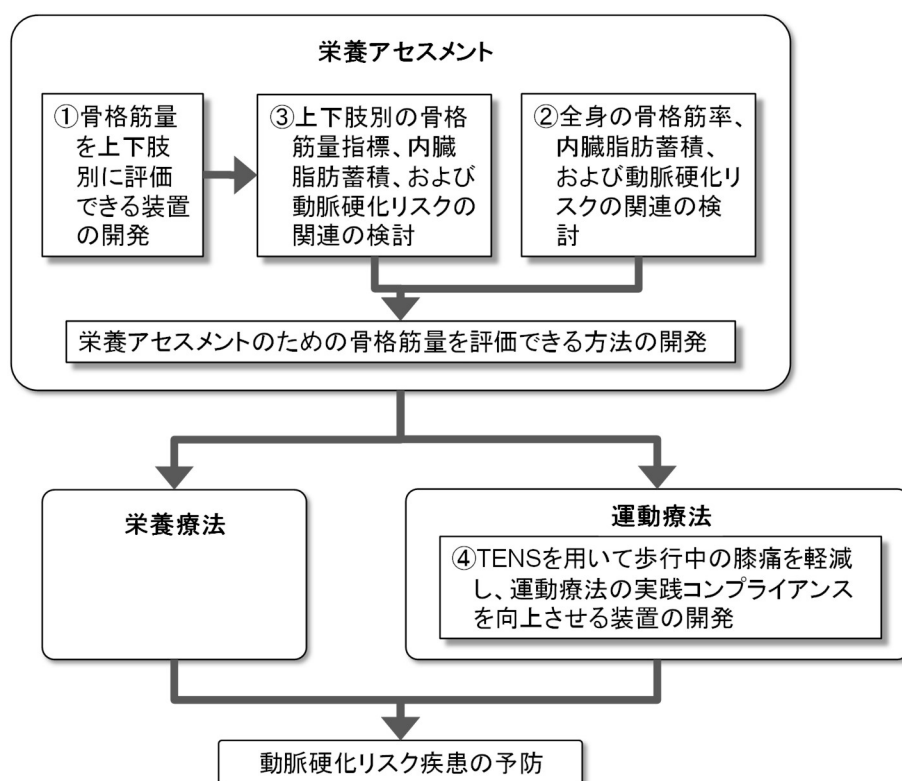


Fig 1-1. Overall structure of this study

第2章 上下肢骨格筋量を簡便かつ高精度に推定できる小型装置の開発

1. 緒言

サルコペニアは、年齢に関連した骨格筋量の減少として定義される [18]。20 歳代と比較して 70 歳代では、骨格筋の断面積が 25%から 30%減少し、筋力が 30%から 40%減少することはよく知られている。さらに、50 歳を過ぎると、骨格筋量は毎年 1%~2%の割合で減少する [19]。

現在、四肢骨格筋量 (Appendicular Skeletal Muscle mass: ASM) の低下に加えて、筋力低下または身体能力の低下がある場合にサルコペニアと診断される [4, 20]。ASM は、四肢の LSTM の合計として定義される [21]。さらに、身長で調整された骨格筋量を SMI とし、アジア人集団のサルコペニアを評価に適した指標とされる [9, 11]。

2010 年、高齢者のサルコペニアに関する欧州ワーキンググループは、サルコペニア研究で骨格筋量を測定するために、MRI、CT、DXA、および BIA 法の使用を推奨している [4]。MRI および CT は、研究で骨格筋量を推定するためのゴールドスタンダードである。DXA および BIA 法は、研究および臨床使用に適した代替方法である。したがって、ASM は DXA または BIA を使用して測定されることが多い。BIA 法は簡便で、対象者への放射線被曝を伴わない。診断ツールとして BIA 法を用いた装置を使用したサルコペニアのいくつかの先行研究がある [22-26]。しかしながら、ASM の計算式は公開されていない [27]。

先行研究では、骨格筋量がサルコペニアだけでなく動脈硬化のリスクにも関係していることが報告されている [2, 3]。我々はこれまで BIA 法を用いて簡便で正確に内臓脂肪面積と全身の骨格筋量を測定する方法を開発した [28, 29]。

本章の研究では、新たに BIA 法を用いた上下肢別に骨格筋量としての LSTM の推定式を開発し、その推定式を搭載した小型装置を開発することを目的とした。

2. 方法

1) 対象者

本章の研究では、合計 1,197 人の日本人成人 (男性 536 人、女性 661 人、20~80 歳) を対象とし、2004 年 4 月から 2011 年 6 月に測定を実施した。降圧薬、糖尿病治療薬、脂質異常治療薬の服薬者は除外した。対象者は、群間に年齢の有意差がないようにバリデーション群 (男性 268 人、女性 331 人) とクロスバリデーション群 (男性 268 人、女性 330 人) に分けた。

2) 方法

■ 身体測定

各対象者の体重は軽装の状態で0.1 kg単位で測定し、身長は0.1 cm単位で測定した。これらの測定値から、BMI、および Fujimoto ら [30]によって作成された計算式を使用して体表面積 (Body Surface Area: BSA)を計算した。

■ DXA 測定

DXA は、Lunar DPX-LIQ (Lunar Co., Madison, WI, USA;ソフトウェアバージョン 4.7E)を使用して、LSTMの測定を実施した。対象者は腕を下ろした仰臥位でスキャンした。全身スキャンに要した時間は15分未満であった。

■ インピーダンスの測定

HBF-354 プロトタイプ(オムロンヘルスケア株式会社、京都、日本)を使用して、上肢および下肢のインピーダンス (Bioelectrical Impedance: BI)をDXA測定と同時間帯に測定した [29]。体水分量の影響が出ないよう、午前空腹時、または食後3時間以上経過後に測定した。

BIの測定に使用される装置には、把持部と両足で乗る部分の電極が含まれる。各電極はケーブルで本体に接続されている。この方法を使用して測定したBIを $Z(\Omega)$ として表す。 Z には、両上下肢間の全身 $Z(Z_w)$ 、右手と左手の間の $Z(Z_h)$ 、および右足と左足の間の $Z(Z_f)$ が含まれる。 Z_w は、両手のひらと足の裏に固定された電極に電流を流し、両手のひらと足を立ち位置にして上肢を前方に伸ばした状態で各電極を短絡することによって誘導される電圧を測定することによって決定される。50 kHzで500 μ Aの定電流を印加する。3つのBI指数は、身長²/ Z_w 、身長²/ Z_h 、および身長²/ Z_f として計算した。

3) 統計解析

すべての統計分析は、Windows用のSPSS Statistics ver. 21 (IBM Corp., Armonk, NY)を使用して実施した。データは平均値 \pm 標準偏差として提示され、有意水準は $P < 0.05$ に設定した。Mann-Whitney U 検定を使用してグループ間の有意差を評価し、スピアマンの相関係数を使用して2つの変数間の相関を評価した。

ステップワイズ法による重回帰分析を用いて、我々の先行研究 [29]で検討した結果を参考にし

て、独立変数として3つのBI指標、性別、年齢、身長、体重、BMI、およびBSAを用いて、上肢および下肢のLSTMを決定する推定式を開発した。

LSTMの推定値は、バリデーション群を用いて求めた推定式を、クロスバリデーション群に適用して計算した。DXAの測定値とBIA法による推定LSTM値の差は、対応のあるt検定を用いて算出した。

4) 倫理的配慮

各対象者から文書によるインフォームドコンセントを取得し、本章の研究はオムロンヘルスケア株式会社の臨床試験審査委員会の承認を得て実施した(承認番号 OHQ-GK-03096)。

3. 結果

対象者属性をTable2-1に示す。年齢、身長、体重、およびBMIの平均値は、男女共にバリデーション群とクロスバリデーション群の間で有意差はなかった。

ステップワイズ法による重回帰分析の結果によれば、ZhのBI指数、BSA、および性別が上肢のLSTMを推定するための重要な因子として選択され、ZwのBI指数、年齢、および身長が下肢のLSTMを推定するための重要な因子として選択された。推定式を下記に示す。

上肢のLSTM(kg)=(0.086×ZhのBI指数)+(0.518×BSA)+(-0.520×性別)-2.115、

下肢のLSTM(kg)=(0.143×ZwのBI指数)+(-0.035×年齢)+(0.085×身長)-9.541、

(性別のパラメータには男性=1、女性=2を代入)

Table 2-1. Subject's physical characteristics

	Males			Females		
	Validation group	Cross-validation group	P value	Validation group	Cross-validation group	P value
N	268	268		331	330	
Age (year)	39.2 ± 13.6	39.3 ± 13.7	0.92	39.7 ± 12.9	39.6 ± 12.7	0.97
Height (cm)	170.3 ± 6.2	170 ± 6.3	0.90	158 ± 5.6	158 ± 5.5	0.79
Weight (kg)	68.9 ± 12.2	68.5 ± 10.8	0.94	56.4 ± 10.1	56.2 ± 10.1	0.77
BMI (kg/m ²)	23.7 ± 3.7	23.7 ± 3.4	0.96	22.6 ± 3.9	22.5 ± 3.8	0.91

Values are presented as mean ± standard deviation.

バリデーション群での、LSTM の BIA 法による推定値と DXA による測定値の関係を Table 2-2 に示す。BIA 法によって推定された上肢と下肢の LSTM と DXA による LSTM との間には、有意な正の相関があった(上肢、 $r = 0.942$ 、 $P < 0.001$; 下肢、 $r = 0.950$ 、 $P < 0.001$)。

バリデーション群から求めた推定式を使用して、クロスバリデーション群で LSTM の推定値を求めた。BIA 法によって推定された LSTM 値と DXA による LSTM 値の間には、上肢と下肢それぞれ有意な相関があった(上肢、 $r = 0.944$ 、 $P < 0.001$; 下肢、 $r = 0.949$ 、 $P < 0.001$) (Table 2-2)。

全てのデータを用いて、最終的に下記のような推定式を求めた。

上肢の LSTM(kg) = $(0.088 \times \text{Zh の BI 指数}) + (0.480 \times \text{BSA}) + (-0.554 \times \text{性別}) - 1.851$ 、

下肢の LSTM(kg) = $(0.144 \times \text{Zw の BI 指数}) + (-0.032 \times \text{年齢}) + (0.086 \times \text{身長}) - 9.877$ 、

(性別のパラメータには男性 = 1、女性 = 2 を代入)

上肢および下肢の推定式の相関係数および標準誤差は、それぞれ 0.943 ($P < 0.001$)、0.950 ($P < 0.001$) および 0.42kg、0.96kg であった (Table 2-2)。

Table 2-2. The correlation between LSTM estimated by BIA method and LSTM by DXA

	Validation group (n = 599)		Cross-validation group (n = 598)		All subjects (n = 1197)	
	Upper limbs	Lower limbs	Upper limbs	Lower limbs	Upper limbs	Lower limbs
r	0.942	0.950	0.944	0.949	0.943	0.950
SEE (kg)	0.50	0.96	0.47	0.94	0.42	0.96
P value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

SEE: Standard error of estimate

4. 考察

本章の研究では、上肢と下肢の LSTM を別々に推定する初めての簡便な BIA 法を用いた装置を開発し、推定式を開示した。BIA 法によるバリデーション群から求められた推定式をクロスバリデーション群に適用した推定された LSTM は、DXA を使用して測定された値と強く相関した。

本 BIA 法は 2 種類のインピーダンスを使用するため、測定の所要時間は約 5 秒であり、装置は、測定が簡便で、低コスト、かつコンパクトである（サイズは重量が約 2 kg、大きさが 30 cm 平方）。したがって、様々な分野で骨格筋量を簡便に検出することができ、今後の臨床応用が期待できる [31-36]。

本章の研究に用いた BIA 法の装置にはいくつかの限界がある。まず、BIA 法は一般的に体内の水分量の影響を受けるため、脱水と浮腫 [37]、または体水分量の日内変動が測定結果に影響する可能性がある [38]。そのため、浮腫のある対象者または透析患者では、骨格筋量の評価に注意する必要がある。また、本 BIA 法は、日内変動が小さいが [37]、より正確な測定のためには一定の時間に測定を実施することが望ましい。第二に、測定姿勢を立位で実施するため、立位を維持できない人には適応できないことである。

以上の結果から、上肢および下肢の LSTM を推定するために本章の研究で開発された BIA 法を用いた装置は、小型で測定が簡便であり、高精度で実用的な装置であることが示唆された。

第3章 骨格筋を含めた体組成と動脈硬化リスクとの関連

1. 内臓脂肪蓄積、全身の骨格筋量、および動脈硬化リスクの関連の検討

1.1 緒言

第2章で述べたように、サルコペニアとは、年齢に関連した骨格筋量と筋力の低下を指し [4]、高齢者の虚弱および予後不良のマーカーであるが、サルコペニアは代謝疾患に関連していることが知られている。動脈硬化リスクと関連するインスリン抵抗性は、サルコペニアまたは肥満のみ的高齢者よりも、サルコペニアと肥満の組み合わせであるサルコペニア肥満と強い関連がある [39, 41]。さらに、骨格筋量の減少は、中年 [41]、および若年成人 [42]の動脈硬化症のリスク因子である可能性がある。MS は、内臓脂肪の蓄積、高血圧、脂質異常症、および高血糖を含む動脈硬化のリスク因子が重積された状態である [1]。先行研究では、内臓脂肪の蓄積は、動脈硬化リスクを高め、内臓脂肪の蓄積がインスリン抵抗性に関係していることが示されている [43, 44]。さらに、骨格筋量の減少と MS が共存すると、心血管疾患のリスクを高める [45]。したがって、動脈硬化リスクの可能性を評価するには、内臓脂肪蓄積と骨格筋量の両方を測定することが重要であると考えられる。内臓脂肪蓄積と骨格筋量の評価のためのゴールドスタンダードの測定方法は、CT [46]、および MRI [4]である。日本では、内臓脂肪の蓄積を評価するためには、CT または MRI を使用して男女ともに 100 cm² 以上の内臓脂肪面積 (Visceral Fat Area: VFA) として定義される [1]。しかし、CT や MRI は測定が煩雑で費用がかかり、スクリーニングには適していない。最近、VFA、皮下脂肪面積 (Subcutaneous Fat Area: SFA)、および骨格筋率 (Percent Skeletal Muscle: PSM) を測定するための 2 つの簡便で高精度の BIA 法が開発された [28, 29, 47]。

そこで、本節の研究は、動脈硬化リスク疾患の予防のための栄養アセスメントを実施するために、内臓脂肪の蓄積状態と全身の PSM を簡便かつ高精度な BIA 法を用いて、動脈硬化リスク因子との関連を評価することを目的とした。

1.2 方法

1) 対象

2012 年 2 月から 2015 年 4 月に、近畿地方の某健診センターで年 1 回の健康診断を受けた成人 1441 人 (男性 1250 人、女性 191 人、それぞれ平均年齢 50.3 ± 7.2 (SD) および 49.3 ± 8.8 (SD) 歳) を登録した。降圧薬、糖尿病治療薬、脂質異常治療薬を服用していた男性 252 人および女性

28人を除外した。最終的に本節の研究には、1161人の成人(男性998人、女性163人、それぞれ平均年齢 49.4 ± 7.4 (SD) および 48.2 ± 8.9 (SD) 歳)を対象とした。

2) 身体測定と動脈硬化リスク因子の測定

午前空腹時に、各対象者は薄着の状態で0.1 kg単位で体重を測定し、0.1 cm単位で身長を測定した。腹囲(Waist Circumference: WC)は、熟練された測定者によって、立位で軽呼気の終期の臍位において0.5 cm単位で測定した。動脈硬化リスク因子として、血圧は安静座位にて測定し、空腹時血糖、中性脂肪、および高密度リポタンパク質(HDL)コレステロールの評価のため、血液サンプルを収集した。

3) 動脈硬化リスク因子の診断

動脈硬化リスク因子の診断は、日本のメタボリックシンドローム診断基準検討委員会による定義に準拠した [43, 48]。すなわち、高血圧は、収縮期血圧が130 mmHg以上、および/または拡張期血圧が85 mmHg以上として定義した。高血糖は、空腹時血糖値が110 mg/dL以上と定義した。脂質異常症は、中性脂肪値が150 mg/dL以上、および/またはHDLコレステロール値が40 mg/dL未満として定義した。

4) 身体組成(PSM、VFAとSFA)の測定

■ PSMの測定

骨格筋量は、両上下肢間のBIA法を用いたHBF-354プロトタイプ(オムロンヘルスケア株式会社、京都、日本)で午前空腹時に測定した [29]。BIは、対象者が両腕を前に伸ばした立位で、両掌と両足裏に電流用電極と電圧用電極をそれぞれ接触させた状態で、両上下肢間に電流を流し、その際に両上下肢間に発生する電圧を測定することで求めた。印加電流は50 kHzで500 μ Aの定電流である。この方法を用いて測定されたBIを、全身BIとし、 Z_w (Ω)で表す。骨格筋量のリファレンスは、仰臥位で手首から足首まで20 mm間隔でMRIを使用して測定した。骨格筋量は、BI指数(身長² / Z_w)、BSA、性別、および年齢を用いて算出した。計算には次の推定式を使用した。

$$\text{骨格筋量(kg)} = (0.147 \times \text{BI 指数}) + (1.625 \times \text{BSA}) + (-0.056 \times \text{年齢}) + (-2.098 \times \text{性別}) - 2.282$$

(性別のパラメータには男性= 1、女性= 2を代入)

HBF-354 プロトタイプを使用して推定された骨格筋量と、MRI を使用して測定された骨格筋量との間には良好な相関関係があった($r = 0.959$, $P < 0.001$) [29]。

■ VFA と SFA の測定

VFA と SFA は、デュアル BIA 法[28, 47]を使用した HDS-2000 (DUALSCAN®, オムロンヘルスケア株式会社、京都、日本)で午前空腹時に測定した。BI は、仰臥位で両上下肢間と腹部表面に 50 kHz で $500 \mu A$ の交流の定電流を印加することにより測定した。DUALSCAN (DS) は、デュアル BIA 法に基づいて、臍レベルでの内臓脂肪の断面積を算出した。DS には、2 種類の BI (Z_t : 除脂肪面積を反映、 Z_s : 皮下脂肪面積を反映)を測定する機構部と、腹部の断面の幅 (A) と高さ (B)を測定する機構部の 2 つの機構部で構成される。DS による VFA は、次の式を使用して計算した。

$$VFA = a_1A + a_2B^2 - a_3(A^2 + B^2)^{1/2} Z_s - a_4 / Z_t + a_5$$

a_1 、 a_2 、 a_3 、 a_4 、および a_5 は定数

DS の開発時の VFA と SFA のリファレンスは CT を使用して取得された。DS を使用して測定された VFA と CT を使用して測定された VFA ($r = 0.888$, $P < 0.001$) [13]と、DS を使用して測定された SFA と CT を使用して測定された SFA ($r = 0.887$, $P < 0.001$)との間には、良好な相関があった。

5) 統計解析

内臓脂肪蓄積の有無で対象者を 2 つのグループに分類し、PSM とリスク因子の数との関係を分析した。日本肥満学会 [1]による日本の肥満症治療ガイドラインに従って、内臓脂肪蓄積を VFA が 100 cm^2 以上と定義した。骨格筋量の評価には、体重に対する骨格筋量の比率である PSM を使用した。データは平均値 \pm 標準偏差として表示した。Mann-Whitney U 検定を使用してグループ間の有意差を評価し、スピアマンの相関係数を使用して各動脈硬化リスク因子と PSM の関係を評価した。Jonckheere-Terpstra 傾向検定を使用して、リスク因子の数と PSM の関係を評価した。ステップワイズ法による重回帰分析は、説明変数に BMI、年齢、VFA、SFA、および PSM を、目的変数に動脈硬化リスク因子の保有数を用いて行った。寄与率の低い説明変数を除外し、内臓脂肪蓄積の有無によって 2 群に分け、それぞれの群毎に目的変数に対する説明変数の相対的な寄与を評価した。すべての統計分析は、Windows 用の SPSS Statistics ver. 21 (IBM

Corp., Armonk, NY)を使用した。有意水準は $P < 0.05$ とした。

6) 倫理的配慮

各対象者から文書によるインフォームドコンセントを取得し、本節の研究は京都女子大学の臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認番号 25-26)。

1.3 結果

対象者の特性を Table 3-1 に示す。身長、体重、BMI、WC、VFA、骨格筋量、および PSM の平均値は、女性より男性が有意に高かった。年齢と SFA の平均値に男女間に有意差はなかった。PSM の平均値は、男女ともに加齢とともに減少傾向があった(P for trend < 0.01)。男性($r = -0.59$, $P < 0.001$)と女性($r = -0.58$, $P < 0.001$)の両方で VFA が増加すると、PSM は有意に減少した。Table 3-2 は、男性と女性の両方における動脈硬化リスク因子と PSM の関係を示す。収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖値、およびトリグリセリド値は、男性($P < 0.001$)および女性($P < 0.001$)の両方で PSM と有意な負の相関を示した。HDL コレステロール値は、男性($P < 0.001$)と女性($P = 0.003$)の両方において PSM と有意な正の相関を示した。Figure 3-1 は、動脈硬化リスク因子の保有数と PSM の関係を示す。男女ともにリスク因子の保有数が増加するにつれて、PSM の平均は有意に減少した(P for trend < 0.01)。Table 3-3 は、動脈硬化リスク因子の保有数と年齢、VFA、SFA、および PSM との関係の重回帰分析の結果を示す。BMI と SFA の間には多重共線性が認められ、BMI の寄与率は SFA の寄与率よりも低かった。したがって、BMI は説明変数から除外された。VFA $< 100 \text{ cm}^2$ の男性では、リスク因子の数は PSM と有意に相関した($B = -0.164$, $P < 0.001$)。VFA $\geq 100 \text{ cm}^2$ の男性では、リスク因子の数は VFA と有意に相関した($B = 0.182$, $P = 0.031$)。VFA $< 100 \text{ cm}^2$ の女性では、リスク因子の数は VFA と有意に相関した($B = 0.259$, $P = 0.006$)。ただし、VFA $\geq 100 \text{ cm}^2$ の女性では、リスク因子の数と変数の間に有意な相関はなかった。

Table 3-1. Clinical characteristics of study subjects

	Men			Women			P value
Number	998			163			
Age (year)	49.4	±	7.4	48.2	±	8.9	0.216
Height (cm)	171.4	±	5.8	158.7	±	5.2	<0.001
Weight (kg)	68.9	±	9.1	57.3	±	8.7	<0.001
BMI (kg/m ²)	23.4	±	2.7	22.7	±	3.3	<0.001
Waist circumference (cm)	84	±	7.5	79.7	±	8.9	<0.001
VFA (cm ²)	72.8	±	30.9	48.9	±	23.1	<0.001
SFA (cm ²)	148.2	±	49.5	158.1	±	72.5	0.541
Skeletal muscle mass (kg)	21.9	±	2.8	14.6	±	1.9	<0.001
PSM (%)	31.8	±	1.9	25.6	±	2.1	<0.001
SBP (mmHg)	122.9	±	15.6	112.6	±	17	<0.001
DBP (mmHg)	78.3	±	10	70.9	±	11	<0.001
FPG (mg/dl)	102.9	±	10.8	99.7	±	10	<0.001
TG (mg/dl)	125.6	±	102.1	85.7	±	54.6	<0.001
HDL-C (mg/dl)	60.2	±	14.6	67.8	±	14.5	<0.001
number of risk factors	0	431		118			
	1	373		33			
	2	160		9			
	3	34		3			

Values are presented as mean ± standard deviation

VFA: visceral fat area, SFA: subcutaneous fat area, PSM: percentage of the skeletal muscle mass to the body weight, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, FPG: fasting plasma glucose, TG: triglyceride, HDL-C: HDL-cholesterol

Table 3-2. Relationship between risk factors and PSM

	Men		Women	
	R	P value	r	P value
SBP (mmHg)	-0.319	<0.001	-0.440	<0.001
DBP (mmHg)	-0.354	<0.001	-0.425	<0.001
FPG (mg/dl)	-0.255	<0.001	-0.322	<0.001
TG (mg/dl)	-0.366	<0.001	-0.336	<0.001
HDL-C (mg/dl)	0.211	<0.001	0.229	0.003

PSM: percentage of the skeletal muscle mass to the body weight, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, FPG: fasting plasma glucose, TG: triglyceride, HDL-C: HDL-cholesterol

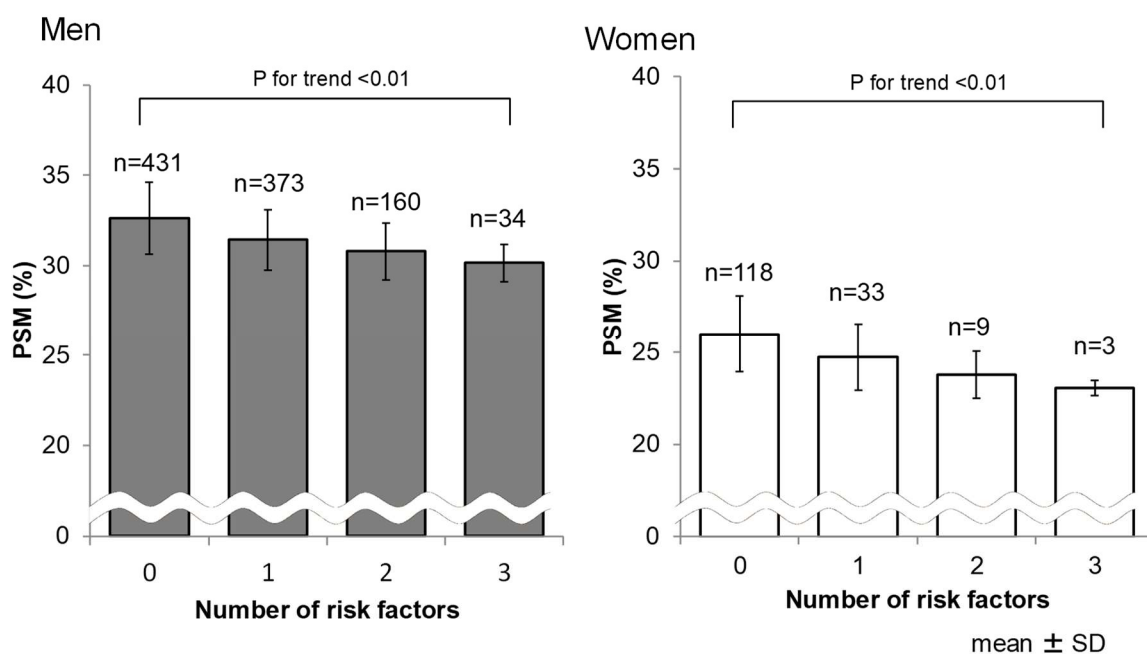


Figure 3-1. Relationship between number of risk factors and PSM

Table 3-3. The results of multiple linear regression analysis of the relationship between number of risk factors and age, VFA, SFA, and PSM

	Men				Women			
	VFA < 100cm ²		VFA ≥ 100cm ²		VFA < 100cm ²		VFA ≥ 100cm ²	
	(n=810)		(n=188)		(n=156)		(n=7)	
	B	P value	B	P value	B	P value	B	P value
Age	0.158	<0.001	0.129	0.113	0.212	0.015	0.803	0.349
VFA	0.189	<0.001	0.182	0.031	0.259	0.006	0.098	0.906
SFA	0.058	0.234	0.171	0.071	-0.011	0.922	-0.322	0.679
PSM	-0.164	<0.001	0.103	0.233	-0.104	0.408	-0.376	0.672

Objective variable: number of risk factors, Explanatory variable: age, VFA, SFA, and PSM

B: standardized partial regression coefficient

VFA: visceral fat area, SFA: subcutaneous fat area, PSM: percentage of the skeletal muscle mass to the body weight

2. 上下肢別に求めた骨格筋量と動脈硬化リスクの関連の検討

2.1 緒言

第3章1節では、全身のPSMを用いて栄養アセスメントのための体組成評価方法を開発した。本節の研究は、さらに第2章の研究で開発した上下肢別にLSTMを推定できる装置を用いて、動脈硬化リスクと上下肢毎のSMIの関連を検討することにより、さらに詳細な栄養アセスメントのための体組成評価方法を開発することを目的とした。

2.2 方法

1) 対象

第3章1節の対象者と同一である。

2) 身体計測と動脈硬化リスク因子の評価

第3章1節2)と同様に午前空腹時に実施した。

3) 動脈硬化リスク因子の診断

第3章1節3)と同様に動脈硬化リスク因子の診断は、日本のメタボリックシンドローム診断基準検討委員会による定義に準拠した [43, 48]。

4) 統計解析

ステップワイズ法による重回帰分析は、説明変数に SMI、年齢、および WC、目的変数に動脈硬化リスク因子の保有数を用いて行った。寄与率の低い説明変数を除外し、WC の基準値以上/未満によって2群に分け、それぞれの群毎に目的変数に対する説明変数の相対的な寄与を評価した。WC の基準値は、日本のメタボリックシンドローム診断基準検討委員会による定義に準拠し、男性を 85 cm、女性を 90 cm とした [43, 48]。MS の少なくとも2つの因子を予測するための最適な四肢 SMI を識別するために、Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析を行った。最適なカットオフ値は、Youden Index によって決定された。すべての統計分析は、Windows 用の SPSS Statistics ver. 21 (IBM Corp., Armonk, NY) を使用して実施した。データは平均値 \pm 標準偏差として提示され、有意水準は $P < 0.05$ に設定した。Mann-Whitney U 検定を使用してグループ間の有意差を評価し、スピアマンの相関係数を使用して2つの変数間の相関を評価した。

5) 倫理的配慮

各対象者から文書によるインフォームドコンセントを取得し、本節の研究は京都女子大学の臨床研究倫理審査委員会によって承認を得て実施した(承認番号 25-26)。

2.3 結果

対象者属性を Table 3-4 に示す。身長、体重、BMI、WC、LSTM、および SMI の平均値は、女性と比較して男性で有意に高く、年齢の平均値は男女間に有意差はなかった。

Table 3-5 は、動脈硬化リスク因子の数と SMI、年齢、および WC の関係进行评估するための重回帰分析の結果を示す。BMI には WC と多重共線性があり、BMI の寄与率は WC よりも低かったため、BMI は分析から除外された。動脈硬化リスク因子の数は、WC < 85 cm の男性における下肢の SMI と有意に相関した ($B = -0.164$, $P < 0.001$)。一方、他の男性群では、リスク因子の数は年齢および WC と有意に相関していたが、SMI は有意ではなかった。女性では、リスク因子の数と SMI の間に有意な相関はみとめられなかった。

動脈硬化リスク因子のうち少なくとも2つを保有する四肢のSMIのカットオフ値を求めるために、男女別にROC分析を実施した(Figure 3-2)。男性と女性のSMIカットオフ値は、それぞれ8.4 kg/m²と6.5 kg/m²であった。これらのカットオフ値は、サルコペニアのカットオフ値(男性7.0 kg/m²、女性5.7 kg/m²) [49]よりも高値であった。

Table 3-4. Subject's clinical characteristics

	Males			Females			P value
Number	998			163			
Age (year)	49.4	±	7.4	48.2	±	8.9	0.216
Height (cm)	171.4	±	5.8	158.7	±	5.2	<0.001
Weight (kg)	68.9	±	9.1	57.3	±	8.7	<0.001
BMI (kg/m ²)	23.4	±	2.7	22.7	±	3.3	<0.001
Waist circumference (cm)	84	±	7.5	79.7	±	8.9	<0.001
SBP (mmHg)	122.9	±	15.6	112.6	±	17	<0.001
DBP (mmHg)	78.3	±	10	70.9	±	11	<0.001
FPG (mg/dl)	102.9	±	10.8	99.7	±	10	<0.001
TG (mg/dl)	125.6	±	102.1	85.7	±	54.6	<0.001
HDL-C (mg/dl)	60.2	±	14.6	67.8	±	14.5	<0.001
LSTM upper and lower limbs (kg)	24.0	±	2.3	16.5	±	1.7	<0.001
upper limbs (kg)	6.1	±	1.9	3.8	±	0.6	<0.001
lower limbs (kg)	17.8	±	2.3	12.8	±	1.4	<0.001
SMI upper and lower limbs (kg/m ²)	8.2	±	0.6	6.6	±	0.5	<0.001
upper limbs (kg/m ²)	2.1	±	0.2	1.5	±	0.2	<0.001
lower limbs (kg/m ²)	6.0	±	0.4	5.1	±	0.4	<0.001
number of risk factors	0	431		118			
	1	373		33			
	2	160		9			
	3	34		3			

Values are presented as mean ± standard deviation

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, FPG: fasting plasma glucose, TG: triglyceride, HDL-C: HDL-cholesterol, LSTM: lean soft tissue mass, SMI: skeletal muscle index

Table 3-5. The results of multiple linear regression analysis of the relationship between number of atherosclerosis risk factors and SMI, age, and waist circumference (WC)

	Males				Females			
	WC < 85cm		WC ≥ 85cm		WC < 90cm		WC ≥ 90cm	
	(n=558)		(n=440)		(n=142)		(n=21)	
	B	P value	B	P value	B	P value	B	P value
SMI_a	-0.066	0.136	0.070	0.186	-0.029	0.776	-0.011	0.961
Age	0.261	<0.001	0.177	<0.001	0.255	0.002	0.422	0.045
WC	0.235	<0.001	0.167	0.002	0.269	0.011	0.424	0.066

	Males				Females			
	WC < 85cm		WC ≥ 85cm		WC < 90cm		WC ≥ 90cm	
	(n=558)		(n=440)		(n=142)		(n=21)	
	B	P value	B	P value	B	P value	B	P value
SMI_u	-0.017	0.703	0.083	0.186	-0.136	0.141	0.039	0.859
Age	0.255	<0.001	0.175	<0.001	0.248	0.002	0.436	0.050
WC	0.215	<0.001	0.163	0.002	0.325	0.001	0.405	0.082

	Males				Females			
	WC < 85cm		WC ≥ 85cm		WC < 90cm		WC ≥ 90cm	
	(n=558)		(n=440)		(n=142)		(n=21)	
	B	P value	B	P value	B	P value	B	P value
SMI_l	-0.109	0.011	0.036	0.489	-0.105	0.233	0.040	0.850
Age	0.260	<0.001	0.177	<0.001	0.244	<0.001	0.440	0.045
WC	0.247	<0.001	0.183	0.001	0.300	0.001	0.411	0.065

Objective variable: number of risk factors, Explanatory variable: SMI_a or SMI_u or SMI_l, age, and WC

B: standardized partial regression coefficient, SMI_a: Skeletal muscle mass index of upper and lower limbs, SMI_u: Skeletal muscle mass index of upper limbs, SMI_l: Skeletal muscle mass index of lower limbs, WC: waist circumference

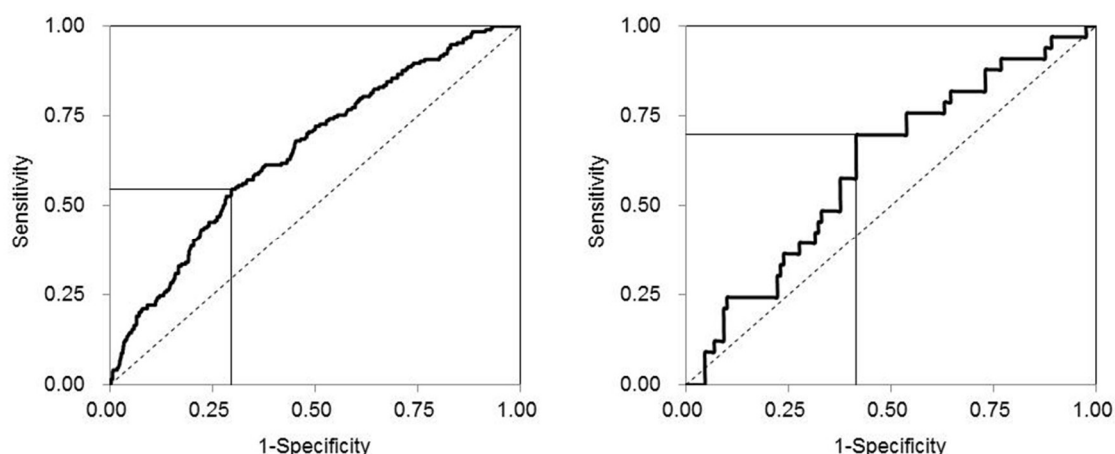


Fig 3-2. Gender-specific ROC for using SMI to detect the presence of at least two components of metabolic syndrome (raised TG and /or reduced HDL-C, raised BP, and raised FPG).

3. 考察

本章 1 節の結果では、リスク因子の数は、VFA < 100cm² の男性のみで PSM と負の相関があった ($B = -0.164$, $p < 0.001$)。男性は内臓脂肪の蓄積に関係なくリスク因子の数と VFA と正の相関が (VFA < 100cm² $B = 0.189$, $p < 0.001$, VFA > 100cm² $B = 0.182$, $p = 0.031$)、女性は VFA < 100cm² で正の相関があった ($B = 0.259$, $p = 0.006$)。SFA は、リスク因子の数とこのような関係を示さなかった。本章 1 節の研究は、高精度でかつ簡便な BIA 法を使用して、骨格筋量と内臓脂肪蓄積に基づく心血管リスク因子との関係を調査した最初の研究である。

骨格筋は人体の最大の組織であり、エネルギー代謝、グルコースの取り込み、および身体活動において重要な役割を果たす。循環血液量の約 15% が安静時の骨格筋に供給され、体内で消費される酸素の約 20% が骨格筋によって消費される。血液中のグルコースは骨格筋に運ばれ、酸素によって代謝される [50]。サルコペニアは耐糖能障害を増加させることが示されている [42]。先行研究では、高齢者においては、2 型糖尿病患者の方が非糖尿病患者よりも骨格筋量と筋力が低いことが示されている [51]。さらに、別の研究では、日本人の 2 型糖尿病患者では、下肢の骨格筋量が有意に減少することが示されている [52]。

骨格筋量の減少に伴う動脈硬化リスク因子の進展の正確なメカニズムはまだ完全に解明されていない。骨格筋量の減少に伴うインスリン抵抗性は、高血糖、脂質異常症、高血圧などの動脈硬化リスク因子につながると考えられている [40]。骨格筋は、インスリン刺激による全身グルコー

ス処理の大部分を担っている。したがって、インスリン抵抗性の発現に重要な役割を果たす。先行研究では、骨格筋量の減少が骨格筋のミトコンドリアの減少と機能低下を引き起こしたことが明らかにされている [3, 53]。骨格筋ミトコンドリア機能障害は、筋細胞内の脂質代謝産物の蓄積に関与している。したがって、骨格筋の脂肪酸は代謝されず、インスリン抵抗性の要因になる [3, 53, 54]。骨格筋量の減少に伴う動脈硬化リスク因子の発生に関連する分子メカニズムを明らかにするには、さらなる研究が必要である。

重回帰分析の結果から、VFA は内臓脂肪蓄積のない男性の動脈硬化リスク因子と最も強い関連性があり、PSM は SFA または年齢ではなく、VFA に次いで 2 番目に大きい寄与因子であることが示唆された。女性においては、リスク因子数は PSM と有意な相関はなかった。性差の理由の 1 つは、女性の骨格筋量が男性のそれよりも比較的小さいため、骨格筋量の寄与が男性よりも女性のほうが低いことが考えられる。他の理由として性ホルモンの影響が考えられる。男性ホルモンのテストステロンは、骨格筋タンパク質の同化作用を誘発し、骨格筋の大きさと筋力に影響を与えることが示されている [55]。一方、女性ホルモンであるエストロゲンは、動脈硬化リスクに対する保護効果と皮下脂肪の増加に関連している [56]。これらをまとめると、男性の場合、動脈硬化リスク因子の評価には、VFA だけでなく、エネルギー代謝に関連する器官の 1 つである骨格筋量も測定する必要があると考えられる。

本章 1 節の研究では、PSM、VFA、および SFA を測定するために、簡便で高精度な 2 種類の BIA 法を使用した。PSM の推定では両上下肢間の BI を用いており、この方法は 2 つの先行研究で、骨格筋量の推定値は、リファレンス法の MRI の測定値と比較して高精度であることが示されている ($r = 0.92$, $P < 0.001$ および $r = 0.85$, $P < 0.001$) [57, 58]。一方 VFA と SFA の測定には、2 種類の BI を用いており、この方法は VFA の測定においてリファレンス法の CT と比較して高精度であることが示されている ($r = 0.821$, $P < 0.0001$) [28, 59]。それぞれの方法を用いた装置は共に、多くの臨床応用の報告がされている [31-35, 59, 60-62]。

骨格筋には、骨格筋量、ASM、身長²で ASM を除した SMI など、さまざまな評価指標がある [4, 9]が、本章 1 節の研究では、PSM を使用して骨格筋量を評価した。体脂肪と骨格筋量 (除脂肪量) の割合が体重の増加に比例して増加しないこと、また体脂肪量は体重の増加に比例してほぼ直線的に増加すること [63]から、この方法により体組成の相対的な評価が可能になる。さらに、PSM とインスリン抵抗性の間には良好な相関関係がある可能性があり [64]、これは骨格筋量の減少を伴う動脈硬化リスクに関連している可能性がある。

本章1節の研究では、PSMの減少は、内臓脂肪蓄積のない中年日本人男性の動脈硬化リスク因子数の増加に関連していることを示した。本節の研究で示された高精度で簡便なBIA法を使用したPSMの評価は、動脈硬化リスク疾患予防のための栄養アセスメントを実施するために役立つことが示唆された。

本章1節の研究の限界として、下肢または上肢の骨格筋を上下肢別に測定していないことである。先行研究では、骨格筋量の減少率は、上肢よりも下肢で高かった [55, 65]。さらに、代謝パラメータは、ASM/身長²よりも、ASM/体重と密接に関連していた [40]。先行研究では、DXAを使用して測定された骨格筋量の減少は、非肥満の男女においてのみMSに有意に関連すると報告されている [42]。BIA法を使用した上下肢毎の骨格筋量と動脈硬化リスクの関係に関するさらなる研究を実施する必要がある、本章の2節で検討した。

本章2節の重回帰分析の結果から、WCと年齢は男性のWCが85 cm未満の群で動脈硬化リスク因子と最も強い関連があることが示唆された。また、この男性の対象群では、下肢のSMIがWCと年齢に次いで2番目に大きい因子であった。しかし、女性の対象者では、リスク因子の数はSMIと有意に相関しなかった。この男女差の理由は、本章1節の考察で述べた通り、男性と比較して女性の骨格筋量の全体的な量が小さいため、骨格筋量の寄与は男性よりも女性の方が低くなると考えられる。この男女差に寄与する他の要因は、性ホルモンの影響が考えられる。

本章の研究の限界として、第一に、筋力や運動習慣などの骨格筋の機能的側面を評価していない。先行研究では、筋力トレーニングによりMSのリスクが低下したことが報告されている [66]。サルコペニアの診断基準では筋力の評価も含まれるため、今後は骨格筋の機能を含めたさらなる研究を実施する必要がある。第二に、インスリン、マイオカイン、性ホルモンなどの液性因子を評価していない。これらは、骨格筋量の減少を伴う動脈硬化リスクのメカニズムに関連すると示唆され、今後はこれらの液性因子との関連を評価することが必要であると考えられる。

本章2節の結果から、簡便に高精度で上肢と下肢のLSTMを推定できる装置を用いることにより、動脈硬化リスクを予測できる可能性が示唆され、動脈硬化リスク疾患予防のための栄養アセスメントを実施するために役立つことが示唆された。

本章の結果から、骨格筋量を評価することは、動脈硬化リスク疾患の予防のためのより詳細な栄養アセスメントに役立つ可能性が示唆された。

第4章 運動療法のコンプライアンスを向上させる装置の開発

1. 緒言

骨格筋量の減少を予防・改善するためには、栄養療法に加えて運動療法が重要である。しかし、運動指導をしても変形性膝関節症などを要因とする膝痛を有する患者では、指導通りの運動を実施できない場合がある。薬物を使用しない膝痛の緩和方法としては、TENS がある。しかし、膝痛緩和を目的として行われる従来の TENS は、運動療法を実施する前の安静時に実施するために、実際の運動療法実施時に膝痛が発生し運動療法の継続が困難になることがある。そこで本章の研究では、歩行中に TENS を実施できる装置を開発し、その有効性を検討することを目的とした。

変形性膝関節症 (osteoarthritis of the knee: 膝 OA) は高齢者の多くが罹患しやすい疾患の 1 つである [67]。日本の膝 OA 患者数 (40 歳以上) を推定すると、X 線像により診断される患者数は 2530 万人 (男性 860 万人、女性 1670 万人) となり、膝 OA の有症状患者数は約 800 万人と推定される [68, 69]。膝 OA 患者の主な症状は疼痛であり、運動時痛や荷重時痛は筋のこわばり、変形、腫脹などを伴い下肢の機能障害を生じ [70, 71]、患者の生活の質 (quality of life: QOL) を低下させる [72-74]。

栄養指導とセットで欠かすことできない運動療法は、骨格筋量の減少を予防・改善するために重要である。運動療法を実施するためには、疼痛を緩和する必要があるが、不適切な痛み対処法は、膝関節の機能障害を悪化させ、痛みの回復を遅らせる要因とも報告されている [75]。膝痛を有する膝 OA 高齢者において、不適切な痛み対処法による身体機能や活動量の低下は、有効性が示されている運動療法の実施を困難にすることから、運動継続の低さが問題となっている [76]。

膝 OA の疼痛管理について、変形性関節症の国際学会である OsteoArthritis Research Society International¹ による 2007 年のガイドラインや 2000 年のコクランシステマティックレビューでは、TENS が非侵害的で副作用の少ない鎮痛手段として推奨されている [77, 78]。

しかしながら TENS を実施する際のパラメータについては、更なる検討が必要であることが示唆されており [79]、なかでも電極貼付部位についてはその研究は少なく、今後の研究によって明確な指標を確立することが求められている。

TENS の電極貼付部位を検討するうえで鎮痛メカニズムの一つであるゲートコントロール理論を考慮した場合、侵害刺激が入力される髄節レベルに対して、電気による感覚刺激を同一の髄節

レベルに入力することで効果的に鎮痛が得られると考えられる。先行研究では、足部の骨病変に一致するスクレロトームで荷重痛を認めたと報告されており [80]、膝 OA について考えると、侵害刺激の入力される髄節レベルは L3、L4 レベルと推察できる。したがって、電極はデルマトームの L3、L4 領域に貼付することで電気による感覚刺激と侵害刺激が同一髄節レベルへ入力されることとなり、効果的な鎮痛が得られると考えられる [81, 82]。実際に、膝 OA に対してスクレロトームとデルマトームを考慮した L3、L4 領域への TENS が膝痛の緩和に効果的であることを示唆した報告もあるが [83, 84]、同一デルマトーム内での電極貼付部位別に鎮痛効果を比較した報告は少ない。また、従来実施されている電極貼付部位は、膝関節を通電領域に含む場合が多いが、膝関節を通電領域に含まない電極貼付部位の鎮痛効果を検討した報告はない。運動中の電極のずれなどを考慮すると、膝関節を通電領域に含まない貼付部位が望ましい。

そこで、本章の研究は、運動時の膝痛に対して、同一デルマトーム内で膝関節を通電領域に含む場合と含まない場合の異なる電極貼付部位で TENS を実施した際の、鎮痛効果に及ぼす影響を検討することを目的とした。

2. 方法

1) 対象者

対象は片側の膝 OA で膝痛を呈する女性 8 名 (平均年齢 62.8 ± 7.6 歳) とした。全症例が 3 か月以上持続した膝痛を有し、特に歩行、階段昇降の運動時に痛みを訴えていた。痛みの程度は、平地歩行時に Numerical Rating Scale (NRS) 評価で 2 以上 6 未満であった。NRS とは、痛みを 0 から 10 の 11 段階に分け、0 を「痛みなし」、10 を「想像できる最大の痛み」として、現在の痛みがどの程度かを指し示す段階的スケールである。なお、安静時に痛みがある症例、および低周波治療器の禁忌事項 (ペースメーカーなどの体内植込み型医用電気機器を使用しているもの、皮膚知覚障害、または皮膚に異常のあるもの、自分で意思表示できないもの、糖尿病などによる高度な末梢循環障害による知覚障害のあるもの) に該当する場合は除外対象とした。

2) 方法

自着性の電極 (オムロンヘルスケア社製、 40×40 mm) を使用し、電極貼付部位はデルマトーム L3、L4 領域内の 2 ヶ所とし、条件 1 は膝蓋骨の上方と内下方 (L3 領域は膝蓋骨下端から 10 mm 下方かつ膝蓋骨中心線から内側へ 20 mm、L4 領域は膝蓋骨上端から 20 mm 上方かつ膝

蓋骨中心線と電極の中心線を合わせる)、条件2は膝蓋骨の下方と内下方(L3領域は膝蓋骨下端から10mm下方かつ膝蓋骨中心線から30mm内側、L4領域は膝蓋骨下端から10mm下方かつ膝蓋骨中心線と電極の右端を合わせる)とした。両条件の電極貼付部位をFig 4-1に示す。

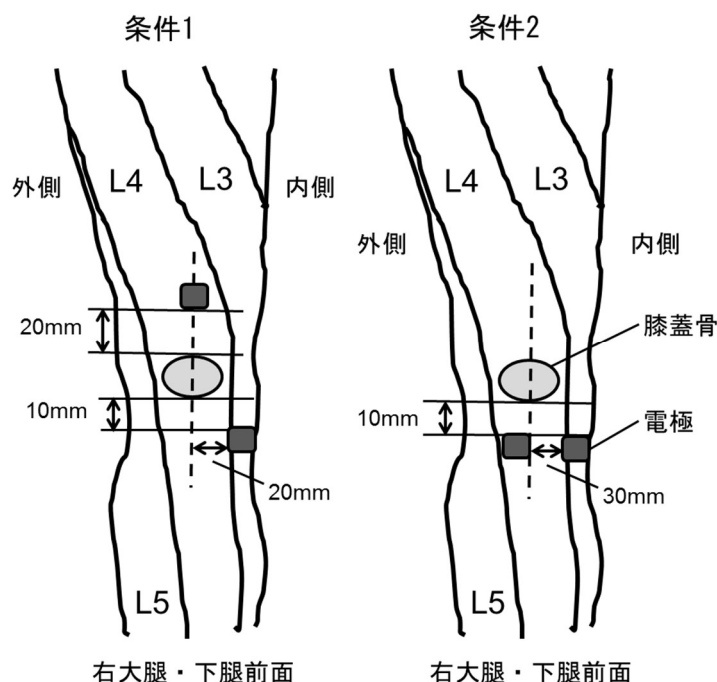


Fig 4-1. Electrode placement

TENS 装置は低周波治療器(オムロンヘルスケア社製、HV-F021)をベースに、対称性二相性パルス波、パルス幅 60 μ s、周波数が 1~250 Hz の変調波を出力できるように改造した試作機を用いた。パルス幅を長くすると筋収縮が発生し、筋収縮により歩行を阻害する可能性があるため、歩行中に筋収縮が発生しないようなパルス幅を選択した。刺激強度は歩行に支障がなく、不快感や痛みの生じない最大強度に設定した。

評価コースに関しては、膝 OA の疼痛の主なものは、歩行時痛、階段昇降時痛であり [85, 86]、また、OARSI の推奨 [87]では、立ち座り、歩行、階段昇降、方向転換、長距離歩行(持久力)の 5 つの要素が含まれていることが望ましいとされていることを考慮して、平地と階段を含む評価コースを設定した。Fig 4-2 に示すように、評価コースは、60 m の平地歩行後に、高さ 18 cm \times 25 段の階段を昇段し、その後降段する。続いて 140 m の平地歩行後に前記と同じ階段の昇降、最後に 80 m の平地歩行をするように設定した。平地歩行、階段の昇段、および階段の降段の各々の動

作終了後に、膝痛の程度を Visual Analog Scale (VAS) で測定した。VAS は長さ 10cm の黒い線の左端を「痛みなし」、右端を「想像できる最大の痛み」として、現在の痛みがどの程度かを指し示す視覚的なスケールである。平地歩行では、各区間の歩数と所要時間を測定し、歩幅と歩行速度を算出した。階段昇降ではそれぞれ所要時間を測定し、平均所要時間を算出した。

試験実施手順は、まず電極を貼付して TENS 装置を装着し、TENS なしで評価コースを 1 周し、その後座位にて 10 分間の休憩をした。次に TENS の強度を調整し、TENS を併用しながら同一の評価コースを 1 周した。

条件 1 と条件 2 は、約 1 ヶ月の期間を空けて同一対象者にて実施した。

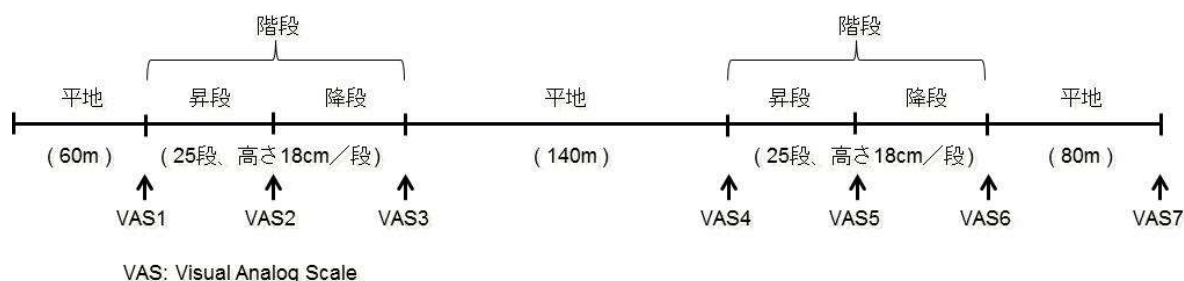


Fig 4-2. Walking path used for the evaluation

3) 統計解析

TENS の有無での VAS 値の比較、および条件 1 と条件 2 の VAS 値の変化量を比較するために Wilcoxon の符号付順位和検定を用いた。有意水準は $P < 0.05$ とし、統計ソフトは SPSS Statistics ver. 21 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) を使用した。TENS 有無での VAS 値の比較は、平地歩行は両条件において、それぞれ Fig4-2 に示す VAS1、VAS4、および VAS7 の値を用いて平均値を求め、階段昇降は VAS2、VAS3、VAS5、および VAS6 の値を用いて平均値を求めた。両条件間における TENS 有無での VAS 値の変化量の比較は、条件毎に、平地歩行では TENS 有無で VAS1、VAS4、および VAS7 の値を用いて VAS 値の変化量の平均値を求め、階段昇降では TENS 有無で VAS2、VAS3、VAS5、および VAS6 の値を用いて VAS 値の変化量の平均値を求めた。

4) 倫理的配慮

各対象者から文書によるインフォームドコンセントを取得し、本章の研究はオムロンヘルスケア

株式会社の臨床試験審査委員会の承認を得て実施した(承認番号 IRB-1627)。

3. 結果

平地歩行において、条件1では、VAS値は、TENSなしに比べてTENSあり($p < 0.01$)で有意に減少した。条件2でも、VAS値は、TENSなしに比べてTENSあり($p < 0.01$)で有意に減少した。条件1と条件2ともにすべての対象者でVAS値の減少が認められた。歩幅は、条件1では、TENSなしとTENSありで統計的有意差はなかった。条件2においても、TENSなしとTENSありで統計的有意差はなかった。歩行速度は、条件1では、TENSなしとTENSありで統計的有意差はなかった。条件2においても、TENSなしとTENSありで統計的有意差はなかった(Table 4-1)。

階段昇降において、条件1では、VAS値は、TENSなしに比べてTENSあり($p < 0.01$)で有意に減少した。条件2でも、TENSなしに比べてTENSあり($p < 0.01$)で有意に減少した。条件1と条件2ともにすべての対象者でVAS値の減少が認められた。階段昇降の所要時間は、条件1では、TENSなしに比べてTENSあり($p < 0.05$)で有意に短縮された。条件2でも、TENSなしに比べてTENSあり($p < 0.05$)で有意に短縮された (Table 4-2)。

条件1と条件2のTENSなし時とTENSあり時のVAS値の変化量を比較した結果、平地歩行と階段昇降ともに有意差はなかった (Table 4-3)。

Table 4-1. Comparison of parameters with and without TENS in walking on flat ground

			TENSなし		TENSあり		P値
			(n=8)		(n=8)		
条件1							
VAS	(mm)		28.1 ±	24	16.3 ±	17	<0.01
歩幅	(cm)		59.9 ±	9.5	61.3 ±	9.8	0.76
歩行速度	(cm/s)		104 ±	32	114 ±	34	0.67
条件2							
VAS	(mm)		31.4 ±	25	17.9 ±	19	<0.01
歩幅	(cm)		60.9 ±	8.7	61.3 ±	9.5	0.55
歩行速度	(cm/s)		112 ±	31	114 ±	33	0.09

Values are presented as mean ± standard deviation

TENS: Transcutaneous electrical nerve stimulation, VAS: Visual Analog Scale

Table 4-2. Comparison of parameters with and without TENS in stair up and down

		TENSなし		TENSあり		P値
		(n=8)		(n=8)		
条件1						
VAS	(mm)	33.2 ±	22	19.2 ±	19	<0.01
所要時間	(s)	26.9 ±	10	25.9 ±	11.5	<0.05
条件2						
VAS	(mm)	37.6 ±	23	20.7 ±	19	<0.01
所要時間	(s)	26.4 ±	11	25.7 ±	12.0	<0.05

Values are presented as mean ± standard deviation

TENS: Transcutaneous electrical nerve stimulation, VAS: Visual Analog Scale

Table4-3. Comparison of changes in VAS with and without TENS between two conditions

	条件1 (n=8)		条件2 (n=8)		P値
平地歩行	-11.8 ±	14	-13.5 ±	11	0.24
階段昇降	-13.9 ±	12	-16.9 ±	12	0.33

Values are presented as mean ± standard deviation

TENS: Transcutaneous electrical nerve stimulation, VAS: Visual Analog Scale

4. 考察

本章では、歩行中に TENS を実施できるという新しいコンセプトの装置を開発し、その有効性を証明した。従来の膝痛緩和を目的として行われる TENS は運動療法を実施する前の安静時に実施するために、実際の運動療法実施時に膝痛が発生し運動療法の継続が困難になるという課題があったが、本装置によりその課題が解決される可能性が示唆された。

本章の研究は、膝 OA 患者の運動時の膝痛に対する TENS に関して、同一デルマトーム内で膝関節を通電領域に含む場合と含まない場合の異なる電極貼付部位が、鎮痛効果に及ぼす影響を検討することを目的に実施した。同一デルマトーム内の異なる電極貼付部位の、TENS なし時と TENS あり時の VAS 値の変化量を比較した結果、平地歩行と階段昇降ともに有意差はなかったことから、膝痛に対する TENS は、同一デルマトーム内であれば、通電領域に膝関節を含む場合と含まない場合の異なる電極貼付部位の鎮痛効果に差はないと考えられる。

TENS 前の VAS 値は、両条件ともに平地歩行に比べて階段昇降の方が有意に高かった($p < 0.05$)が、TENS 後は平地歩行と階段昇降の VAS 値の有意差はなくなり、平地歩行に比べて階段昇降の方が TENS の鎮痛効果が大きい結果が得られた。また、膝痛の緩和に伴う動作能力の評価として、平地歩行では歩幅と歩行速度、階段昇降では所要時間を測定した。平地歩行では歩幅や歩行速度に変化はみられなかったが、階段昇降では所要時間が短縮した。これらの結果から、より膝痛を誘発するような高強度の運動に対して、TENS の鎮痛効果が大きい可能性が示唆された。

TENS の鎮痛機序の一つであるゲートコントロール理論を考慮した場合、疼痛などの侵害刺激が入力される髄節レベルに対して、電気による感覚刺激を同一の髄節レベルに入力することで効果的に鎮痛効果が得られると考えられる。本章の研究では膝 OA の侵害刺激が入力される髄節レベルをスクレトームによって L3、L4 レベルと推測し、電極をデルマトーム L3、L4 領域に貼付したが、結果的に上行ニューロンによるゲートコントロール理論が効果的に反映され、L3、L4 への TENS で鎮痛効果が得られたと考えられる。

本章の研究では、従来の TENS よりも効果的な鎮痛を得るため、先行研究 [14, 88]の結果を反映させて、多種の内因性オピオイド放出を目的に設定周波数を 1~250 Hz で変調して実施した。内因性オピオイドについては、先行研究では TENS 後に脳脊髄液内のエンドルフィン濃度が増加したと報告されている [15]。また、周波数に依存して放出される内因性オピオイドの種類は異なることが報告されており、低周波(1~4 Hz)では β エンドルフィンやエンケファリン、高周波(40~200 Hz)ではダイノルフィンが放出され [16]、より高周波(200 Hz 以上)の刺激ではセロトニンやノルアドレナリンといった主要な神経伝達物質が鎮痛に関与すると報告されている [17]。したがって、本章の研究においても各種の内因性オピオイドが放出され、鎮痛に寄与する一要因になったと考えられた。

また、電極貼付部位を膝蓋骨の下方と内下方にした条件 2 では、筋収縮が生じにくく運動を阻害するリスクを軽減でき、さらに皮膚の伸縮による電極のずれが小さい利点があり、かつ鎮痛効果も条件 1 と差異がなかったので、運動中の TENS に推奨できる電極貼付部位であるといえ、新しい TENS 装置の構造として採用した。

本章の研究の限界として、第一に症例数が少なく、プラセボ群を設定できなかったことや、即時効果のみを評価しており、疼痛緩和効果の持続性については調査できていないことがあげられる。第二に、条件 1 と条件 2 を1ヶ月の期間を空けて実施したので、その期間での疼痛の変化が、測

定結果に影響を及ぼした可能性も考えられる。第三に、条件1と条件2の実施順序をランダム化していないことがあげられる。第四に、対象者が女性のみで男性を含まないことである。今後は、男性を含めた症例数の蓄積や、TENS の長期間での疼痛緩和効果の持続性について明らかにしていくこと、試験の順序をランダム化して実施することが課題である。

本章の研究により、運動時の膝痛に対する TENS は、同一デルマトーム内であれば、膝関節を通電領域に含むか否かの電極貼付部位に影響されず、同等の鎮痛効果を認めることが示唆され、運動療法のコンプライアンスを向上させる可能性が示唆された。

結論

本論文では、体組成評価として骨格筋量を簡便かつ高精度で推定できる新たな装置を開発し、この装置を用いて内臓脂肪蓄積に加えて骨格筋量を評価することにより、詳細な栄養アセスメントに有用である可能性を明らかにした。また膝蓋骨下への電気刺激を与える新たな装置を開発することにより、歩行中の膝痛を軽減し、運動療法の実践のコンプライアンスを向上させるのに有用であることを明らかにした。本論文で得られた結果は、いずれも動脈硬化リスク予防に向けて極めて意義のあるものと考えられ、今後の幅広い臨床応用が期待される。

利益相反

著者の佐藤哲也は、オムロンヘルスケア株式会社の社員である。

謝辞

本論文の研究を遂行するにあたって、指導教官の宮脇教授からは多大なご助言とご指導を賜りました。心より感謝申し上げます。また、洛和会東寺南病院の西河様をはじめスタッフの皆様、宮脇研究室の大学院生と学部生の皆様、オムロンヘルスケア株式会社の社員の皆様には、研究のサポートをいただいたことに深謝いたします。

文献

1. Examination committee of the criteria for “Obesity Disease” in Japan, Japan society for the study of obesity: New criteria for ‘obesity disease’ in Japan. Circ J 2002; 66: 987-992.
2. Kohara, K. Sarcopenic obesity in aging population: current status and future directions for research. Endocrine 2014; 45: 15-25.
3. Moon SS: Low skeletal muscle mass is associated with insulin resistance, diabetes, and metabolic syndrome in the Korean population: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009-2010. Endocr J 2014; 61: 61-70.
4. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European working group on sarcopenia in older people. Age Ageing 2010; 39: 412-423.
5. 日本理学療法士協会: 理学療法診療ガイドライン 2011; 277-379.
6. 宮脇尚志, 阿部恵, 佐藤哲也・他: 上下肢インピーダンス法を用いた内臓脂肪面積の推定とその臨床応用. 肥満研究 2005; 11: 155-161.
7. 宮脇尚志, 佐藤哲也, 森山賢治・他: 上下肢インピーダンス法による体重体組成計を用いて検討した体組成分類とメタボリックシンドロームとの関連. 人間ドック 2007; 22: 612-616.
8. 岸本正実, 田中清, 佐藤哲也・他: 健診受診者における Bioelectrical impedance analysis 法による推定内臓脂肪面積と臨床指標の関連. 人間ドック 2009; 24: 665-672.
9. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol 1998; 147: 755-763.
10. サルコペニア診療ガイドライン作成委員会: サルコペニア診療ガイドライン 2017 年度版. ライフサイエンス出版, 東京, 2017.

11. Liu LK, Lee WJ, Liu CL, Chen LY, Lin MH, Peng LN, et al. Age-related skeletal muscle mass loss and physical performance in Taiwan: implications to diagnostic strategy of sarcopenia in Asia. *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13: 964-971.
12. 齋藤昭彦: 経皮的電気神経刺激(TENS). 物理療法学, 第3版, (網本和, 編), p.146-154, 医学書院, 2008.
13. Cheng GA, 星野一夫: 疼痛コントロール: 経皮的電気神経刺激(TENS). 物理療法学テキスト, (細田多穂, 監), p.183-201, 南江堂, 2008.
14. Salar G, Job I, Trabucchi M et al.: Effect of transcutaneous electrotherapy on CSF beta-endorphin content in patients without pain problems. *Pain* 1981; 10(2): 169-172.
15. Han JS, Chen XH, Sun SL, et al.: Effect of low and high frequency TENS on met-enkephalin-arg-phe and dynorphin-a immunoreactivity in human lumbar CSF, *Pain* 1991; 47: 295-298.
16. Han JS, Terenius L: Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1982; 22: 193-220.
17. Han JS, Wang Q: Mobilization of specific neuropeptides by peripheral stimulation of identified frequencies. *News Physiol Sci* 1992; 7: 176-180.
18. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997; 127: 990S-991S.
19. 葛谷雅文: 高齢者医療におけるサルコペニア・フレイルの重要性. *日本内科学会雑誌* 2017; 106: 557-561.
20. Mijnders DM, Meijers JMM, Halfens RJG, Borg S, Luiking YC, Verlaan S, et al. Validity and reliability of tools to measure muscle mass, strength, and physical performance in community-dwelling older people: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 170-178.
21. Woods JL, Iuliano-Burns S, King SJ, Strauss BJ, Walker KZ. Poor physical function in elderly women in low-level aged care is related to muscle strength rather than to

- measures of sarcopenia. Clin Interv Aging 2011; 6: 67-76.
22. Kaido T, Uemoto S. Direct segmental multi-frequency bioelectrical impedance analysis is useful to evaluate Sarcopenia. Am J Transplant 2013; 13: 2506-2507.
 23. Lu CW, Yang KC, Chang HH, Lee LT, Chen CY, Huang KC. Sarcopenic obesity is closely associated with metabolic syndrome. Obes Res Clin Pract 2013; 7: e301-e307.
 24. Seino S, Shinkai S, Iijima K, Obuchi S, Fujiwara Y, Yoshida H, et al. Reference values and age differences in body composition of community-dwelling older Japanese men and women: a pooled analysis of four cohort studies. PloS one 2015; 10: e0131975.
 25. Dodds RM, Granic A, Davies K, Kirkwood TB, Jagger C, Sayer AA. Prevalence and incidence of sarcopenia in the very old: findings from the Newcastle 85+ Study. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2017; 8: 229-237.
 26. Çeliker M, Selçuk MY, Olt S. Sarcopenia in diabetic nephropathy: a cross-sectional study. Rom J Intern Med 2018; 1: 1-15.
 27. Yamada M, Yamada Y, Arai H. Comparability of two representative devices for bioelectrical impedance data acquisition. Geriatr Gerontol Int 2016; 16: 1087-1088.
 28. Shiga T, Hamaguchi T, Oshima Y, et al.: A new simple measurement system of visceral fat accumulation by bioelectrical impedance analysis. Proc WC 2009 IFMBE 25/VII 2009: 338-341.
 29. Oshima Y, Shiga T, Namba H, Kuno S: Estimation of whole-body skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis in the standing position. Obes Res Clin Pract 2010; 4: e1-e7.
 30. 藤本薫喜, 渡辺孟, 坂本淳・他: 日本人の体表面積に関する研究 第 18 篇 三期にまとめた算出式. 日本衛生学雑誌 1968; 23: 443-450.
 31. Makwana K, Kalasava K, Ghori V. Evaluate cardiovascular risk factor in Indian insulin sensitive & resistant subjects using lipid profile & visceral fat measurement. Int J Diabetes Res 2012; 1: 87-91.

32. Sanghani NB, Parchwani DN, Palandurkar KM, Shah AM, Dhanani JV. Impact of lifestyle modification on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17: 1030-1039.
33. Grande AJ, Silva V, Parra SA. Effectiveness of exercise at workplace in physical fitness: uncontrolled randomized study. *Einstein* 2014; 12: 55-60.
34. Heger Z, Gumulec J, Ondrak A, Skoda J, Zitka Z, Cernei N, et al. Influence of long-distance bicycle riding on serum/urinary biomarkers of prostate cancer. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 377.
35. Bhutani S, Klempel MC, Berger RA, Varady KA. Improvements in coronary heart disease risk indicators by alternate - Day fasting involve adipose tissue modulations. *Obesity* 2010; 18: 2152-2159.
36. Cramer H, Thoms MS, Anheyer D, Lauche R, Dobos G. Yoga in women with abdominal obesity - A randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 645.
37. Hutcheson L, Berg KE, Prentice E. Body impedance analysis and body water loss. *Res Q Exerc Sport* 1988; 59: 359-362.
38. Oshima Y, Shiga T. Within-day variability of whole-body and segmental bioelectrical impedance in a standing position. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 938-941.
39. Kim HK, Suzuki T, Saito K, et al.: Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 16-23.
40. Lim S, Kim JH, Yoon JW, et al.: Sarcopenic obesity: prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Diabetes Care* 2010; 33: 1652-1654.
41. Ochi M, Kohara K, Tabara Y, et al.: Arterial stiffness is associated with low thigh muscle mass in middle-aged to elderly men. *Atherosclerosis* 2010; 212: 327-332.

42. Kim BC, Kim MK, Han K, et al.: Low muscle mass is associated with metabolic syndrome only in nonobese young adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2010. *Nutr Res* 2015; 1070-1078.
43. Miyawaki T, Hirata M, Moriyama K, et al.: Metabolic syndrome in Japanese diagnosed with visceral fat measurement by computed tomography. *Proc Japan Acad* 2005; 81: 471-479.
44. Hiuge-Shimizu A, Kishida K, Funahashi T, et al.: Absolute value of visceral fat area measured on computed tomography scans and obesity-related cardiovascular risk factors in large-scale Japanese general population (the VACATION-J study). *Ann Med* 2012; 44: 82-92.
45. Sanada K, Iemitsu M, Murakami H, et al.: Adverse effects of coexistence of sarcopenia and metabolic syndrome in Japanese women. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 1093-1098.
46. Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, et al.: Abdominal fat: Standardized technique for measurement at CT. *Radiology* 1999; 211: 283-286.
47. Nakajima H, Tasaki H, Tsuchiya N, et al.: Visceral fat estimation method by bioelectrical impedance analysis and causal analysis. *Proc. SPIE 8058, Independent Component Analyses, Wavelets, Neural Networks, Biosystems, and Nanoengineering IX, 80580Z* (June 03, 2011); doi:10.1117/12.883722.
48. メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌* 2005; 94: 794-809.
49. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 95-101.
50. Rowell LB: *Human Cardiovascular Control*. New York, NY, USA, Oxford University Press, 1993: 205.
51. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, et al.: Accelerated loss of skeletal muscle

- strength in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2007; 30: 1507-1512.
52. Tajiri Y, Kato T, Nakayama H: Reduction of skeletal muscle, especially in lower limbs, in Japanese type 2 diabetic patients with insulin resistance and cardiovascular risk factors. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 8: 137-142.
53. Lee CG, Boyko EJ, Strotmeyer ES: Association between Insulin resistance and lean mass loss and fat mass gain in older men without diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 1217-1224.
54. Brands M, Verhoeven AJ, Serlie MJ: Role of mitochondrial function in insulin resistance. *Adv Exp Med Biol* 2012; 942: 215-234.
55. Gallagher D, Visser M, De Meersman RE, et al.: Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. *J of Appl Physiol* 1997; 83: 229-239.
56. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *New England journal of medicine* 1999; 340: 1801-1811.
57. Bosy-Westphal A, Later W, Hitze B, et al.: Accuracy of bioelectrical impedance consumer devices for measurement of body composition in comparison to whole body magnetic resonance imaging and dual X-ray absorptiometry. *Obes Facts* 2008; 1: 319-324.
58. Wang JG, Zhang Y, Chen HE, et al.: Comparison of two bioelectrical impedance analysis devices with dual energy X-ray absorptiometry and magnetic resonance imaging in the estimation of body composition. *J Strength Cond Res* 2013; 27: 236-243.
59. Ida M, Hirata M, Odori S, et al.: Early changes of abdominal adiposity detected with weekly dual bioelectrical impedance analysis during calorie restriction. *Obesity* 2013; 21: E350–E353.
60. Bouchi R, Minami I, Ohara N, et al.: Impact of increased visceral adiposity with normal weight on the progression of arterial stiffness in Japanese patients with type 2 diabetes. *BMJ open diabetes research and care* 2015; 3: e000081.

61. Morigami H, Morioka T, Yamazaki Y, et al.: Visceral adiposity is preferentially associated with vascular stiffness rather than thickness in men with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23: 333-9.
62. Yamamoto C, Miyoshi H, Ono K, et al.: Ipragliflozin effectively reduced visceral fat in Japanese patients with type 2 diabetes under adequate diet therapy. *Endocr J* 2016; 4: EJ15-0749.
63. Mingrone G, Marino S, DeGaetano A, et al.: Different limit to the body's ability of increasing fat-free mass. *Metabolism* 2001; 50: 1004-1007.
64. Srikanthan P, Karlamangla AS: Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2898-2903.
65. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, et al.: Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* 2000; 89: 81-88.
66. Wijndaele K, Duvigneaud N, Matton L, Duquet W, Thomis M, Beunen G, et al. Muscular strength, aerobic fitness, and metabolic syndrome risk in Flemish adults. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 233-240.
67. Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T: The impact of osteoarthritis: implications for research. *Clin Orthop Relat Res* 2004; S6-15.
68. 吉村典子: 一般住民における運動器障害の疫学—大規模疫学調査ROADより. *THE BONE* 2010; 24: 39-42.
69. 村木重之, 阿久根徹, 岡敬之・他: 腰痛圧迫骨折は他の慢性疾患よりもQOLを低下させる—ROAD study—. *オステオポロシス・ジャパン* 2010; 18: 33-37.
70. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines: Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905-1915.
71. Arokoski MH, Haara M, Helminen HJ, et al.: Physical function in men with and without

- hip osteoarthritis. Arch Phys Med Rehabil 2004; 85: 574-581.
72. Dekker J, Boot B, van der Woude LH, et al.: Pain and disability in osteoarthritis: a review of biobehavioral mechanisms. J Behav Med 1992; 15: 189-214.
73. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, et al.: Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. Ann Intern Med 2000; 133: 635-646.
74. McAlindon TE, Cooper C, Kirwan JR, et al.: Determinants of disability in osteoarthritis of the knee. Ann Rheum Dis 1993; 52: 258-262.
75. Phymaung PP, Dubowitz J, Cicuttini FM, et al.: Are depression, anxiety and poor mental health risk factors for knee pain? A systematic review. BMC Musculoskelet Disord 2014; 15: 10.
76. Stephens MA, Druley JA, Zautra AJ: Older adults' recovery from surgery for osteoarthritis of the knee: psychosocial resources and constraints as predictors of outcomes. Health Psychol 2002; 21: 377-383.
77. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al.: OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II. OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage 2008; 16: 137-162.
78. Osiri M, Welch V, Brosseau L, et al.: Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. Cochrane Database Systematic Review 2000; (4) CDOO2823.
79. Rutjes AW, Nüesch E, Sterchi R, et al.: Transcutaneous electrostimulation for osteoarthritis of the knee (Review): The Cochrane Library 2010; Issue 1.
80. Sizer P, Phelps V, Dedrick G, et al.: Diagnosis and management of the painful ankle/foot. Part 2: Examination, interpretation, and management. Pain Prac 2003; 3(4): 343-374.
81. Hertling D, et al.: Management of common musculoskeletal disorders, 4th ed. Williams & Wilkins, Pennsylvania 2006; 27-59.
82. 佐藤優子, 佐藤昭夫, 内田さえ・他: 生理学(第2版). 医歯薬出版 2004;p174.
83. 徳田光則, 庄本康治, 富田恭治・他: 変形性膝関節症 1 症例に対する TENS の即時効果～

- 新しい実践方法による試み～. 日本物理療法学会会誌 2010; 17: 65-70.
84. 伊黒浩二, 庄本康治: 変形性膝関節症に対しスクレロームをデルマトーム領域に反映させた電極貼付による経皮的電気刺激 (TENS) の鎮痛効果. 日本物理療法学会会誌 2013; 20: 35-42.
85. 津田晃佑, 柿本明博, 川上秀夫・他: 変形性膝関節症患者の歩行中に膝関節にかかる力学的負荷と臨床症状および重症度との関連について. 臨床バイオメカニクス 2010; 31: 409-414.
86. 勝野富久: 変形性膝関節症の病院, 分類と臨床所見. リウマチ 1985; 25: 191-203.
87. Dobson F, Hinman RS, Roos EM, et al.: OARSI recommended performance-based tests to assess physical function in people diagnosed with hip or knee osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage 2013; 21: 1042-1052.
88. Hughes GS Jr, Lichstein PR, Whitlock D, et al.: Response of plasma beta-endorphins to transcutaneous electrical nerve stimulation in healthy subjects. Phys Ther 1984; 64(7): 1062-1066.